



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 5/065, A61K 7/48, 38/05	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/07744 (43) Date de publication internationale: 26 février 1998 (26.02.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01322 (22) Date de dépôt international: 23 août 1996 (23.08.96) (71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SEDERMA S.A. [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, Boîte postale 33, F-78610 Le Perray-en-Yvelines Cedex (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): GREFF, Daniel [FR/FR]; 10, rue du Colombier, F-78490 Méré (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, IL, JP, KR, PL, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: SYNTHETIC PEPTIDES AND THEIR USE IN COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS (54) Titre: PEPTIDES SYNTHETIQUES ET LEUR UTILISATION DANS LES COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMOPHARMACEUTIQUES (57) Abstract <p>The invention concerns the use of peptides of general formula R1-L-Tyr-L-Arg-R2 in which R1 = H or a R3-C = O with R3 = a C1 to C20 alkyl chain, linear or branched, saturated or unsaturated, hydroxylated or not, or with R3 = an aryl, aryl-alkyl or alkyloxy or aryloxy or arylalkyloxy group, and in which R2 = OH or a O-R4 group with R4 = a C1 to C20 alkyl chain, or R2 = a NH2, NHX or NXX group with X = a C1 to C4 alkyl chain. The peptides have a soothing effect on the skin, including by topical application, and attenuates the effects of benign skin sores (after shave irritation, sunstroke, frostbite, chaps, depilation). They are used in acceptable cosmetic excipients and in effective <i>in vivo</i> concentrations.</p> (57) Abrégé <p>Le brevet décrit l'utilisation de peptides de formule générale R1-L-Tyr-L-Arg-R2 où R1=H ou un groupe R3-C=O avec R3 = une chaîne alkyle de C1 à C20, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non, ou avec R3 = groupe aryle, aryle-alkyle ou alkyloxy ou aryloxy ou arylalkyloxy, et où R2 = OH ou un groupe O-R4 avec R4= une chaîne alkyle de C1 à C20, ou R2 = un groupe NH2, NHX ou NXX avec X = une chaîne alkyle de C1 à C4. Les peptides possèdent une activité calmante au niveau de la peau, y compris par application topique, et permettent d'atténuer les effets douloureux cutanés bénins (irritation après rasage, "coup de soleil", gelures et gerçures, épilation). Ils sont utilisés dans des véhicules cosmétiques acceptables et à des concentrations efficaces <i>in vivo</i>.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NI	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PEPTIDES SYNTHETIQUES ET LEUR UTILISATION DANS LES COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMOPHARMACEUTIQUES

La peau est l'organe le plus grand du corps, mais aussi le plus exposé aux agressions diverses: irritations dues à l'environnement (pollution, allergies),
5 aux intempéries (vent, pluie, froid, rayonnement solaire, dessèchement), aux traitements physiques (rasage, épilation, frottements, chocs). Tout en étant un organe de protection de l'organisme entier contre la déshydratation, contre l'invasion bactérienne ou moléculaire, la peau sert aussi à communiquer avec l'environnement et à enregistrer les sensations du
10 toucher. Elle est donc bien innervée, les sensations de douleur ou d'inconfort sont bien localisées dans l'épiderme du corps entier.

Les analyses anatomiques, histologiques et physiologiques ont mis en évidence des cellules connectées au système nerveux qui pourraient être les cellules responsables, au moins partiellement, de la transmission des
15 signaux du toucher, et surtout des douleurs. Ces cellules sont appelées "cellules de Merkel".

Des études récentes ont mis en évidence par immunoréactivité la présence d'un certain nombre de neuropeptides au niveau de l'épiderme, à proximité des cellules de Merkel. Parmi ces neuropeptides on trouve l'enképhaline,
20 un peptide de séquence Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu, dont l'activité reconnue à ce jour est la suppression des douleurs (effet analgésique) par action au niveau du récepteur de la morphine dans le cerveau. Ce peptide a été trouvé, en dehors du tissu cérébral, en d'autres endroits du corps, à la périphérie, et donc aussi dans la peau. Son rôle n'y est pas encore connu.
25 D'autres études ont montré que la libération du peptide au niveau du cerveau – lors d'un besoin inhérent à un effet analgésique – se fait par l'intermédiaire d'un autre peptide de séquence Tyr-Arg. Ce peptide ne se lie pas au récepteur morphinique lui-même, mais il induit la synthèse ou la libération de l'enképhaline et provoque ainsi la suppression rapide – mais
30 éphémère – de la douleur. Ce peptide n'a été jusqu'ici trouvé qu'au niveau du cerveau, et son activité n'a été décrite que par administration intracérébrale directe.

L'objet du présent brevet est la découverte que ce peptide, et surtout des dérivés lipophiles du peptide, possèdent une activité calmante, antalgique, quand ils sont appliqués sur la peau humaine dans une préparation cosmétique ou dermatopharmaceutique adéquate.

- 5 Les peptides correspondent à la formule générale : R1-L-Tyr-L-Arg-R2
où R1 = H ou un groupe R3-C=O avec R3= une chaîne alkyle de C1 à C20, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non, ou avec R3= un groupe aryle, aryle-alkyle ou alkyloxy ou aryloxy ou arylalkyloxy, et
10 où R2 = OH ou un groupe O-R4 avec R4 = une chaîne alkyl de C1 à C20, ou R2 = un groupe NH2 ou NHX ou NXX avec X = une chaîne alkyle de C1 à C4.

- Le peptide H-L-Tyr-L-Arg-OH non lipophile ne possède qu'une faible activité par application topique, puisqu'il ne pénètre que difficilement à travers la couche cornée. La modification qui consiste à attacher par liaison
15 amide une chaîne grasse (alkyle) ou un résidu aromatique (aryle) ou leurs variantes alkyloxy ou aryloxy ou arylalkyloxy sur le NH de la tyrosine, et/ou d'attacher par liaison ester un alcool gras (alkyle) ou par liaison amide un groupe NH2 ou NHX ou NXX où X = une chaîne alkyle de C1 à C4, confère au peptide une affinité nettement supérieure pour l'épiderme et un pouvoir
20 accru de pénétration qui augmente très fortement l'activité biologique du peptide.

Le peptide peut être obtenu par les voies de synthèse peptidique classiques ou par voie enzymatique.

- A titre d'exemple, on peut estérifier l'arginine avec un alcool à chaîne
25 courte (butyle) par condensation acide, puis on attache la Boc-tyrosine à l'ester d'arginine par la méthode classique d'ester activé (chloroformiate d'éthyle ou DCC), ensuite on attache l'acide palmitique par la méthode de chlorure d'acide pour obtenir le N-palmitoyl-L-Tyr-L-Arg-O-butyle. La synthèse par voie enzymatique utilise des enzymes de type
30 chymotrypsine ou trypsine dans un milieu préférentiellement anhydre pour coupler les acides aminés Tyrosine et Arginine, puis on procède à l'acylation de la tyrosine pour obtenir le N-acyl-L-Tyr-L-Arg.

L'homme de l'art de la synthèse peptidique sait préparer les dérivés de la formule générale indiquée par les méthodes connues.

Le peptide et ses dérivés, objets du présent brevet doivent être véhiculés par une préparation cosmétique ou dermatopharmaceutique adéquate. Selon

5 la nature des résidus R1 et R2 et X il possède des solubilités variables. La réalisation préférentielle de l'invention est constituée par les peptides de nature N-acyl^A-L-Tyr-L-Arg-O-alkyl^B avec acyl^A = une chaîne alkyle de C1 à C18, particulièrement préférée de C1 à C4 et alkyl^B = une chaîne alkyle de C1 à C18, particulièrement préférée de C8 à C16. Une réalisation
10 particulièrement préférée est constituée par le peptide N-Acétyl-L-Tyr-L-Arg-O-hexadécyle. Il est obtenu par synthèse de la façon suivante :

On chauffe 300 ml de toluène à 100°C, on y ajoute 20 g d'hexadécanol et 34 g d'APTS (acide paratoluène sulfonique), puis graduellement on ajoute 17 g de L-Arginine.HCl. On estérifie à reflux pendant la nuit. On précipite
15 au TEA, on filtre sur fritté et on sèche le précipité (ester hexadécyle de L-arginine). Ensuite, on prépare 5.6 g de N-acétyl-L-tyrosine dans 75 ml de THF, on y ajoute 3 g de N-hydroxysuccinimide dans 20 ml de THF. On rajoute une solution de 5.3 g DCC (Dicyclohexylcarbodiimide) dans 20 ml de dichlorométhane. Après formation quantitative de DCU et filtration, on
20 ajoute la solution de l'ester de L-Arginine dans THF (14 g dans 200 ml de THF) et on laisse agir pendant 48 heures à température ambiante. On évapore le solvant et on cristallise à l'eau, puis on filtre et on sèche. Le produit obtenu (18 g) est caractérisé par chromatographie sur couche mince, HPLC, infrarouge et point de fusion (140-143°C).

25 Ces peptides ne sont généralement pas solubles dans l'eau, mais peuvent être dissous dans les solvants classiques cosmétiques ou dermatopharmaceutiques comme l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, le propylène glycol, glycérine, le butylène glycol, l'ethoxydiglycol, le polyéthylène glycol), les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les
30 polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés ou tout mélange de ces solvants. L'homme de l'art connaît les méthodes de solubilisation préalable de ce genre de molécules. Les peptides peuvent également être

préalablement incorporés dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou être absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

- 5 Ces solutions ou préparations peuvent ensuite être utilisées dans les crèmes, lotions, pommades et autres formes galéniques cosmétiques et dermatopharmaceutiques.

A titre d'exemple, on cite une préparation d'un peptide représentatif de l'invention:

- 10 Exemple n° 1:

1,3 Butylène glycol	40%
Tween ^R 20	1%
Ethoxydiglycol	35%
Propylène glycol	22%

- 15 N-Acétyle-L-Tyr-L-Arg-O-Hexadécyle 2%.

Exemple n° 2:

Eau	20%
Ethanol	30%
Isopropanol	30%

- 20 Glycérine 17%

N-Propyl-L-Tyr-L-Arg-O-Octadecyl	3%.
----------------------------------	-----

Exemple n° 3:

Solution du peptide incorporée dans une crème de type apaisante:

25	Brij ^R 721	2.4
	Brij ^R 72	2.6
	Arlamol ^R E	8.0
	Cire d'abeille	0.5
	Abil ^R ZP 2434	3.0
	Propylène glycol	3.0
30	Carbopol ^R 941	0.25
	Triéthanolamine	0.25
	solution du peptide de l'exemple n° 1	5.0

Eau, conservateurs, parfums qsp 100 g.

Les effets cosmétiques ou dermopharmaceutiques des peptides objets du brevet ont été mis en évidence dans des tests *in vivo* :

Exemple n° 4:

- 5 Vingt personnes volontaires ont été sélectionnées pour ce test. On applique sur chacune des personnes une sonde chauffante avec thermomètre intégré qui permet de chauffer une petite zone de la peau et d'en mesurer la température. Les personnes indiquent - à différents intervalles - les dépassements des seuils prédéfinis de "tiédeur", "chaleur", "très forte
- 10 chaleur" et "douleur". Après avoir appris ces notions et leurs propres seuils de sensation, les personnes appliquent la crème contenant le peptide à tester sur la peau, sur le site de mesure. Après des temps d'attente variables (entre 15 minutes et 4 heures), les seuils de sensibilités à la chaleur sont de nouveau déterminés de la même façon. Il est ainsi possible
- 15 de mesurer une éventuelle diminution de la sensibilité (effet apaisant, antalgique), en comparaison avec un placebo ne contenant pas de peptide. On calcule un index d'effet apaisant par palier de chaleur.

- L'efficacité des peptides objets du brevet est démontrée dans ce test: la diminution de la sensibilité à la chaleur est notable après 30 minutes et
- 20 significative après 2 heures. L'indice d'effet apaisant augmente de 62% à 30 minutes, de 210% après 2 heures et de 80% après 4 heures.

- Les peptides objets du présent brevet peuvent être utilisés dans toute forme galénique habituellement utilisée en formulation cosmétique ou dermopharmaceutique: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades,
- 25 baumes, mousses, huiles corporelles, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, sans que cette liste soit limitative.

La concentration d'utilisation de ces peptides dans le produit cosmétique fini peut varier entre 0.001 et 10% (p/p), préférentiellement entre 0.01 et 1% au poids de la composition totale.

- 30 Les peptides objets du présent brevet peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants

et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

Les peptides sous toutes leurs formes galéniques (poudre, solution, émulsion) peuvent être utilisés dans les domaines cosmétique et

- 5 dermopharmaceutique pour leur activité calmante, antalgique. Ils sont
avantageusement employés dans les produits pour peaux sensibles, les
crèmes solaires et après-solaires, les baumes après-rasage, les crèmes
dépilatoires ou après-épilation, sans que cette liste soit exhaustive. Leur
utilisation est donc préconisée pour tous les soins de la peau ou du cuir
10 chevelu, particulièrement l'atténuation des sensations d'irritation, de douleur
bénigne, des effets de chaleur, de froid, du frottement ou des agressions
mécaniques de la peau.

REVENDICATIONS

1. Peptides synthétiques à usage cosmétique ou dermopharmaceutique correspondant à la formule générale : R1-L-Tyr-L-Arg-R2 où R1 = H ou un groupe R3-C=O avec R3= une chaîne alkyle de C1 à C20, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou non, ou avec R3 = un groupe
5 aryle, aryle-alkyle ou alkyloxy ou aryloxy ou arylalkyloxy, et où R2 = OH ou un groupe O-R4 avec R4= une chaîne alkyl de C1 à C20, ou R2 = un groupe NH2 ou NHX ou NXX avec X = une chaîne alkyle de C1 à C4.
2. Peptides synthétiques à usage cosmétique ou dermopharmaceutique selon la revendication 1 caractérisés en ce que les peptides sont obtenus
10 soit par synthèse peptidique en milieu homogène ou hétérogène selon les méthodes classiques, soit par synthèse enzymatique en milieu préférentiellement anhydre.
3. Peptides synthétiques à usage cosmétique ou dermopharmaceutique selon la revendication 1 caractérisés en ce que les résidus R1= R3-C=O
15 avec R3 = chaîne aliphatique de C1 à C18 et R2 =O-R4 avec R4 = chaîne linéaire saturée ou non de C1 à C18 représentent chacun une chaîne aliphatique linéaire saturée ou insaturée de 1 à 18 carbones.
4. Peptides synthétiques à usage cosmétique ou dermopharmaceutique selon la revendication 1 caractérisés en ce que le peptide est
20 préférentiellement le N-Acétyle-L-Tyr-L-Arg-O-hexadécyle.
5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un peptide selon l'une quelconque des revendications de 1 à 4, préalablement solubilisés dans des solvants utilisables dans les domaines cosmétique et dermopharmaceutique comme
25 l'eau, l'éthanol, le propanol ou l'isopropanol, le propylène glycol, le butylèneglycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, l'ethoxydiglycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les

diglycols éthoxylés ou propoxylés ou tout mélange de ces solvants.

6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un peptide selon l'une quelconque des revendications de 1 à 4 préalablement incorporé dans des vecteurs
- 5 cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbé sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la
- 10 revendication 5 ou 6 caractérisées en ce qu'elles contiennent le ou les peptides à des concentrations qui peuvent varier entre 0.001% (p/p) et 10%, préférentiellement entre 0.01 et 1% (p/p) en poids de la composition totale.
8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une
- 15 quelconques des revendications de 5 à 7 caractérisées en ce qu'elles représentent toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie à savoir les émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, baumes, mousses, huiles corporelles, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays.
9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une
- 20 quelconques des revendications de 5 à 8 caractérisées en ce que les peptides selon l'une quelconque des revendications de 1 à 4 sont combinés dans les produits finis avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique ou dermopharmacie: lipides d'extraction et/ou de synthèse,
- 25 polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs, émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

10. Utilisations des peptides selon l'une quelconque de revendications de 1 à 4 dans les compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications de 5 à 9 pour les soins de la peau ou du cuir chevelu, particulièrement l'atténuation des sensations
- 5 d'irritation, de douleur bénigne, des effets de chaleur, de froid, du frottement ou des agressions mécaniques de la peau.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/FR 96/01322

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K5/065 A61K7/48 A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 09750 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 11 May 1994 see page 5, line 20 - line 22 see page 10, line 1; claims; examples ---	1-3,5, 8-10
X	WO 92 19254 A (WARNER LAMBERT CO) 12 November 1992 see page 13, line 8 - line 9 see page 24, line 27 - line 35 --- -/--	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April 1997

Date of mailing of the international search report

14.05.97.

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/01322

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>P. Clapes et al. 'Enzymatic Synthesis of Z-Kyothorphan Amide ' in: Peptides 1988 Proceedings of the 20th European Symposium September 4-9, 1988 Eds. G. Jung and E. Bayer XP002030026 pub. by Walter de Gruyter, Berlin, D, 1989; pages 268-269 see page 269</p> <p>---</p>	1,2
X	<p>Sigma Chemie 1995 - Catalogus Biochemicalien, Organische Verbindingen voor Research en Diagnostica XP002030031 voir composé K2001 sur page 1102</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>FR 2 668 365 A (SEDERMA SA) 30 April 1992 see page 2, line 26 - page 3, line 40</p> <p>---</p>	1,2,5-10
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9133 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 91-240366 XP002030027 & ES 2 020 148 A (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION) , 16 July 1991 see abstract</p> <p>---</p>	1-3,5-10
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9332 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 93-252653 XP002030028 & JP 05 170 637 A (NARISU KESHOHIN KK) , 9 July 1993 see abstract</p> <p>-----</p>	1,2,5-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/01322

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9409750 A	11-05-94	AU 5342694 A CN 1091952 A EP 0666729 A JP 8502509 T ZA 9308000 A	24-05-94 14-09-94 16-08-95 19-03-96 28-04-95
WO 9219254 A	12-11-92	AU 1907292 A EP 0668770 A JP 6507402 T NZ 242441 A ZA 9202956 A	21-12-92 30-08-95 25-08-94 24-02-95 25-10-93
FR 2668365 A	30-04-92	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dei z Internationale No
PCT/FR 96/01322

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07K5/065 A61K7/48 A61K38/05

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 94 09750 A (UNILEVER PLC ; UNILEVER NV (NL)) 11 Mai 1994 voir page 5, ligne 20 - ligne 22 voir page 10, ligne 1; revendications; exemples ---	1-3,5, 8-10
X	WO 92 19254 A (WARNER LAMBERT CO) 12 Novembre 1992 voir page 13, ligne 8 - ligne 9 voir page 24, ligne 27 - ligne 35 --- -/--	1,2

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 Avril 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14.05.97.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fuhr, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. e Internationale No
PCT/FR 96/01322

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>P. Clapes et al. 'Enzymatic Synthesis of Z-Kyothorphan Amide ' in: Peptides 1988 Proceedings of the 20th European Symposium September 4-9, 1988 Eds. G. Jung and E. Bayer XP002030026 pub. by Walter de Gruyter, Berlin, D, 1989; pages 268-269 voir page 269</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2
X	<p>Sigma Chemie 1995 - Catalogus Biochemicalien, Organische Verbindingen voor Research en Diagnostica XP002030031 voir composé K2001 sur page 1102</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2
A	<p>FR 2 668 365 A (SEDERMA SA) 30 Avril 1992 voir page 2, ligne 26 - page 3, ligne 40</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2,5-10
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9133 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 91-240366 XP002030027 & ES 2 020 148 A (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION) , 16 Juillet 1991 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3,5-10
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9332 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 93-252653 XP002030028 & JP 05 170 637 A (NARISU KESHOHIN KK) , 9 Juillet 1993 voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2,5-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De c Internationale No
PCT/FR 96/01322

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9409750 A	11-05-94	AU 5342694 A CN 1091952 A EP 0666729 A JP 8502509 T ZA 9308000 A	24-05-94 14-09-94 16-08-95 19-03-96 28-04-95
WO 9219254 A	12-11-92	AU 1907292 A EP 0668770 A JP 6507402 T NZ 242441 A ZA 9202956 A	21-12-92 30-08-95 25-08-94 24-02-95 25-10-93
FR 2668365 A	30-04-92	AUCUN	